

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

**2 833 259**

②1 N° d'enregistrement national : **01 15925**

⑤1 Int Cl<sup>7</sup> : C 07 C 49/255, C 07 D 307/80, A 61 K 31/343, 7/48

①2

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

**A1**

②2 Date de dépôt : 10.12.01.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 13.06.03 Bulletin 03/24.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : L'OREAL Société anonyme — FR.

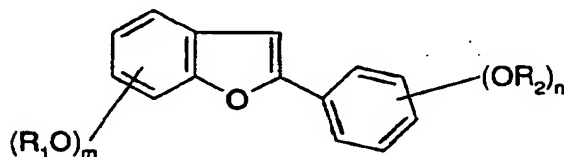
⑦2 Inventeur(s) : PASTUREL JACOPE YACINE, SOLLA-  
DIE GUY et MAIGNAN JEAN.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : L'OREAL.

⑤4 PROCÉDE DE PRÉPARATION DE 2-ARYLBENZOFURANES, COMPOSÉS INTERMÉDIAIRES, 2-ARYLBENZOFURANES ET COMPOSITIONS LES COMPRENANT.

⑤7 La présente demande concerne un nouveau procédé  
de préparation de composés de type 2-arylbenzofurane, de  
formule (I):



par réaction de chlorure de benzyle substitué avec un  
éther triméthylsilyl de cyan-hydrate, de manière à obtenir  
une désoxybenzoïne qui est ensuite cyclisée.

L'invention concerne également les désoxybenzoïnes  
intermédiaires obtenues ainsi que les 2-arylbenzofuranes et  
les compositions notamment cosmétiques ou pharmaceuti-  
ques comprenant ces derniers.

FR 2 833 259 - A1



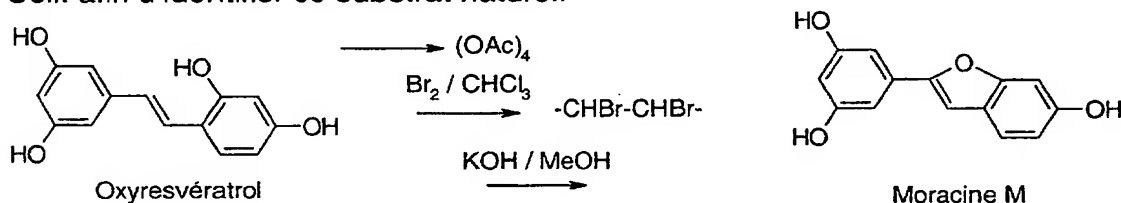
La présente invention a trait à un nouveau procédé de synthèse de dérivés de 2-arylbenzofurane, ainsi qu'aux composés nouveaux obtenus et aux compositions les comprenant.

- 5 De nombreuses synthèses ont été décrites pour préparer des composés de type 2-arylbenzofurane.

Les premières synthèses ont notamment été réalisées pour pouvoir confirmer les structures de composés naturels extraits à partir de différentes plantes.

- Ainsi, le 2-(m, m-dihydroxyphényl)-6-hydroxybenzofurane (ou Moracine M) a été  
10 isolé pour la première fois en 1975 par R. Rama Rao à partir du bois d'une variété de mûrier (Indian J.Chem., 13, 453 (1975), Wood phenolics of Morus Species: Part IV-Phenolics of the Heartwood of five Morus species).

- La première synthèse de la Moracine M a été décrite en 1975 par Rama Rao et  
15 Coll. afin d'identifier ce substrat naturel.



- Il a également été décrit, en 1987, un procédé de préparation par couplage au  
20 palladium entre un stannane dérivé d'un benzofurane et un 5-chlororesorsinol-tricarboxylchromium (Clough et al., Tet.Letters, 28,2645-2648, 1987).

- Une autre synthèse a été décrite en 1991 (Watanabe et al., Chem. Pharm. Bull.,  
39, 579-583,1991), par lithiation en position benzylique d'un ester phosphorique et  
25 addition sur un méthyl benzoate pour former la désoxybenzoïne correspondante. Celle-ci est ensuite cyclisée par traitement à l'acide formique au reflux ; le rendement est de 7% sur ces deux étapes.

- On connaît également la cyclodégradation des 2-hydroxybenzoïnes par catalyse  
30 acide qui a été utilisée pour la synthèse du vignafurane, du 6-déméthylvignafurane et de l'isoptérofurane (Dewick et al. Phytochem. 19, 289-291, 1980).

- La chalcone est préparée par aldolisation à partir de deux composés carbonylés  
aromatiques suivie de déshydratation. Un réarrangement en présence de trinitrate  
de thallium conduit à l'isoflavone correspondante qui par décarboxylation donne la  
35 désoxybenzoïne qui est ensuite méthylée et hydrogénée en 6-déméthyl-  
vignafurane.

Pour ces synthèses, des réactifs sophistiqués et très toxiques sont utilisés comme  
par exemple des complexes d'étain, du tricarbonyl chrome, des phosphoramides  
ou des réactifs tels que le trinitrate de thallium.

De plus, il est nécessaire de protéger les fonctions phénols par un groupement protecteur. De nombreux précurseurs benzaldéhyde, benzophénone, alcool benzylique substitués sont disponibles comme matières premières commerciales mais uniquement avec des substituants de type groupements méthoxy. Lorsque les  
5 couplages puis la cyclisation sont réalisés, il est alors nécessaire de libérer les fonctions phénols pour accéder aux 2-arylbenzofuranes substitués par une ou plusieurs fonctions phénols. Cette déprotection nécessite des conditions expérimentales impliquant des températures élevées et des excès de réactifs, comme par exemple des halogénures de bore ou de phosphore entraînant une acidité très  
10 élevée des milieux réactionnels parfois incompatibles avec la stabilité des polyhydroxy 2-arylbenzofurane.

Lorsque l'on opère dans des conditions plus douces les réactions sont très lentes et ne permettent pas d'accéder dans un délai raisonnable au produit recherché, avec un rendement convenable.  
15 Par exemple, pour la synthèse de la Moracine M décrite par Watanabe et al. (Chem. Pharm. Bull., 39, 579-583 (1991)), la réaction entre le trihalogénure de bore et le 2-(3,5-diméthoxy phényl) 6-hydroxy benzofurane, pendant 20 jours à température ambiante, ne permet d'obtenir le composé recherché, la Moracine M, qu'avec un rendement de 18%.

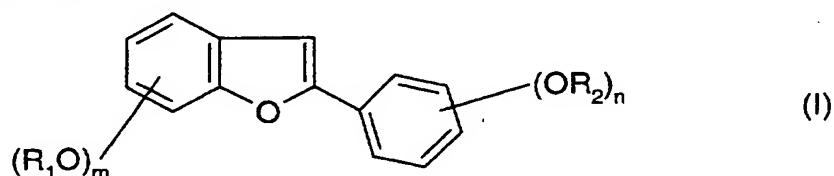
20 Il subsiste donc le besoin de disposer d'un procédé de préparation nouveau, permettant une obtention aisée de ces composés, avec un bon rendement et des conditions expérimentales 'douces' et industrialisables.

La présente invention a pour but de pallier les inconvénients de l'art antérieur et de  
25 proposer un tel procédé.

On a en effet constaté que les intermédiaires de synthèse utilisés lors de la mise en œuvre du procédé selon la présente invention présentent des groupements protecteurs pouvant se déplacer dans des conditions douces, par exemple ne nécessitant pas un maintien en milieu acide long, et des temps de réactions raisonnables, notamment de quelques heures.  
30

De plus, lorsque ces groupements protecteurs sont, au moins pour une partie d'entre eux un groupement isoalkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, on a constaté de façon surprenante que la déprotection de la ou des fonction(s) phénol-alkylées pouvait être réalisée avantageusement à une température faible, qui peut être comprise entre -  
35 78°C et la température ambiante, c'est-à-dire 20-30 °C.

Un objet de la présente invention est un procédé de préparation de composés de type 2-arylbenzofurane, de formule (I):

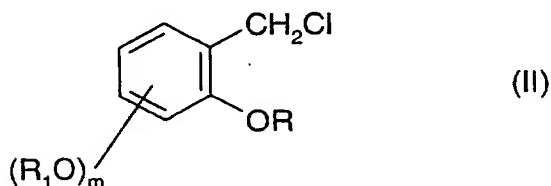


dans laquelle :

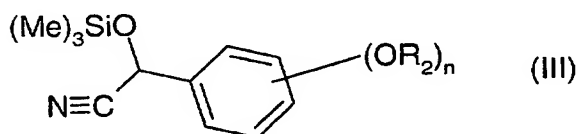
- m et n sont, indépendamment l'un et l'autre, des nombres entiers compris entre 0 et 3 inclus, m et n ne pouvant être simultanément égaux à 0,

- 5 - R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> désignent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un radical hydrocarboné, linéaire ou ramifié, saturé ou non, en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> ou un groupement -CO-R dans lequel R est un radical hydrocarboné, linéaire ou ramifié, saturé ou non, en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>,  
l'un au moins des radicaux R<sub>1</sub> ou R<sub>2</sub> représentant un atome d'hydrogène,

- 10 dans lequel on fait réagir un chlorure de benzyle substitué de formule (II) :

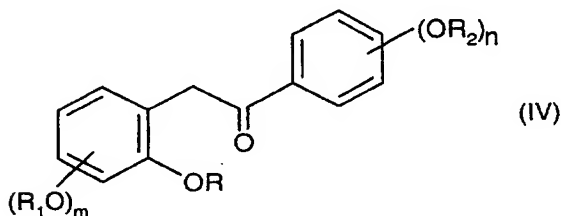


- dans laquelle R est un atome d'hydrogène, un radical hydrocarboné, linéaire ou ramifié, saturé ou non, en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> ou un groupement -CO-R dans lequel R est un radical hydrocarboné, linéaire ou ramifié, saturé ou non, en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>,  
15 avec un éther triméthylsilyl de cyanhydride de formule (III) :



de manière à obtenir une désoxybenzoïne de formule (IV) :

20

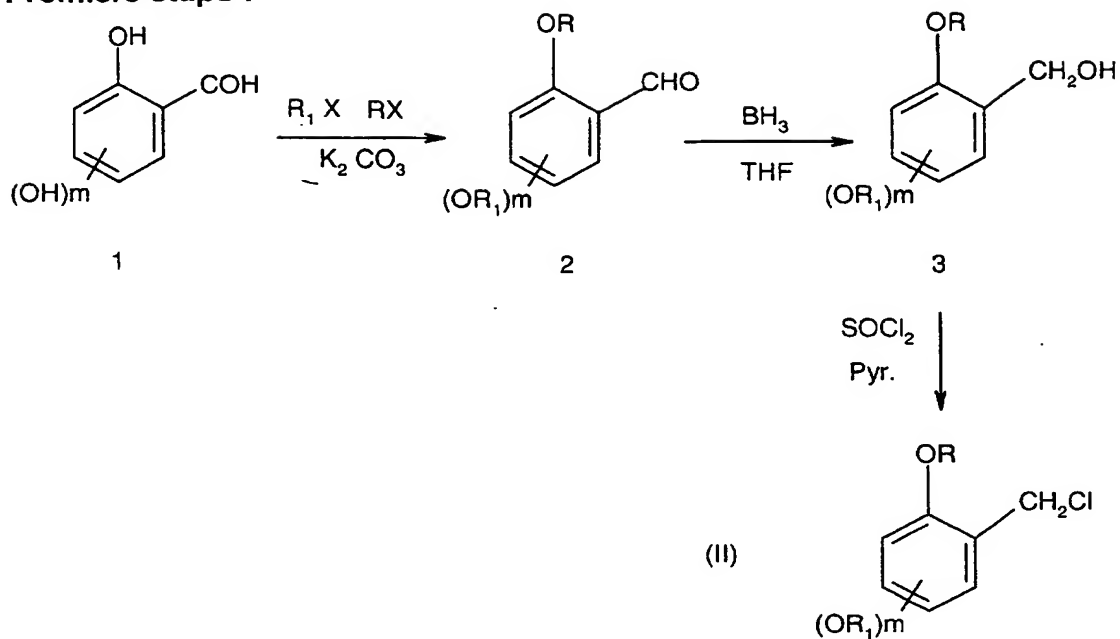
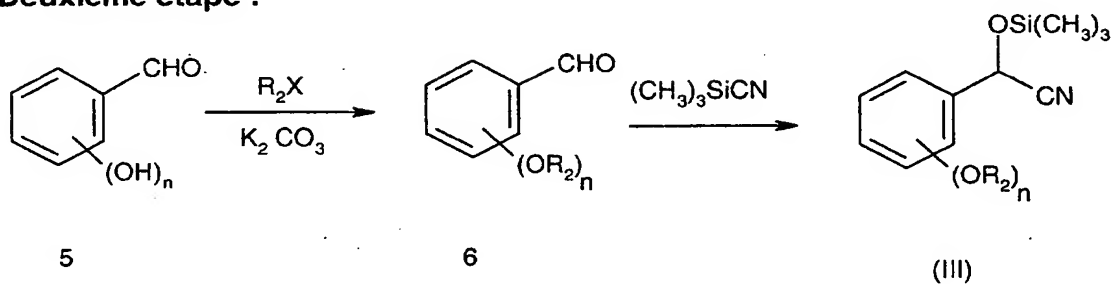
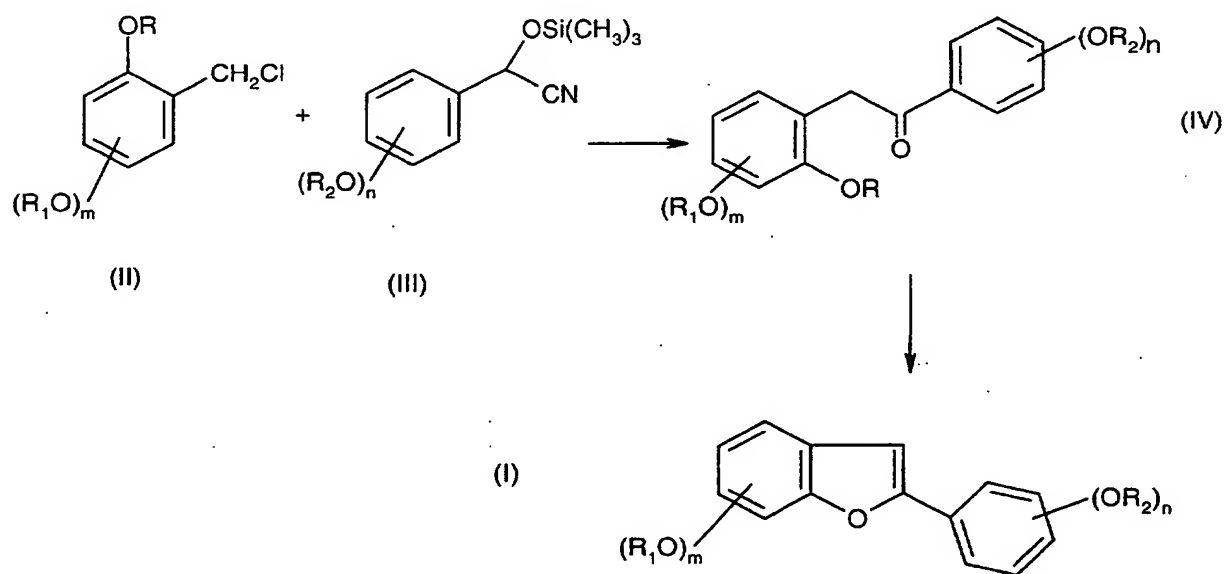


qui est cyclisée de manière à obtenir le 2-arylbenzofurane (I) recherché.

- 25 Le procédé selon la présente invention peut être illustré par le schéma réactionnel ci-après; dans ce schéma, les première et seconde étapes sont données à titre indicatif, étant donné que l'homme du métier peut préparer les composés de formule (II) et (III) selon toutes méthodes connues dans l'art antérieur.

### Schéma général réactionnel

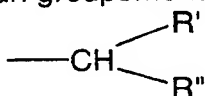
30

**Première étape :****Deuxième étape :****5 Troisième étape :**

Le procédé selon l'invention consiste donc à préparer séparément deux précurseurs des composés recherchés, à savoir un chlorure de benzyle substitué de formule générale (II) et un éther triméthylsilyl de cyanhydrine de formule (III), et à les faire réagir de manière à obtenir une désoxybenzoïne (IV).

- 5 Cette réaction de condensation est de préférence effectuée en milieu basique. La désoxybenzoïne est ensuite cyclisée, par exemple en présence de trichlorure de bore, afin d'obtenir le 2-arylbenzofurane substitué recherché.

- 10 De préférence, au moins un des groupements R, R<sub>1</sub> et/ou R<sub>2</sub> des composés de formule (II) et/ou (III), préférentiellement au moins R et éventuellement au moins un groupement R<sub>1</sub> et/ou R<sub>2</sub>, est un groupement isoalkyle de structure :



- 15 dans laquelle R' et R'' représentent, indépendamment l'un de l'autre, un radical hydrocarboné, saturé ou non, linéaire ou ramifié, en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, sous réserve que le nombre total d'atomes de carbone dudit groupement isoalkyle soit inférieur ou égal à 10, de préférence inférieur ou égal à 7, notamment inférieur ou égal à 5. Préférentiellement, le groupement isoalkyle est un groupement isopropyle.

- 20 Le procédé selon l'invention est particulièrement intéressant, car il peut permettre notamment d'accéder à des produits dont les substituants sont de nature différente sur les noyaux aromatiques, ce en choisissant judicieusement les groupements R<sub>1</sub> et/ou R<sub>2</sub>.

- 25 Par exemple, si le groupement R<sub>1</sub> est un alkyle linéaire et R<sub>2</sub> un groupement isoalkyle, le composé de formule générale (I) aura le groupement 2-aryle substitué par des fonctions phénols R<sub>2</sub> = H alors que les substituants du noyau benzofurane OR<sub>1</sub> seront des groupements éthers O-n-alkyle.

- 30 Par ailleurs, on a constaté que le groupement OR<sub>1</sub> en position 2 de la désoxybenzoïne se déprotège très facilement, par exemple par traitement au trichlorure de bore. Cette déprotection sélective de fonction phénol en ortho assistée par un carbonyle est connue et a été utilisée dans la préparation de flavonoïdes par M. linuma et Coll., Chem. Pharm. Bull., 32, 4935-4941 (1984).

#### Procédé général de préparation des chlorures de benzyle substitués de formule (II)

- 35 Les chlorures de benzyle substitués susceptible d'être employés dans le cadre de la présente invention peuvent être préparés selon toute méthode connue de l'homme du métier.

En particulier, ils peuvent être préparés de la manière suivante, qui n'est donnée qu'à titre d'exemple de mode opératoire préféré :

- 40 On prépare un mélange d'hydroxybenzaldéhyde de formule 1 et d'halogénure R<sub>1</sub>X notamment en excès, notamment dans un solvant aprotique tel que le diméthyla-

cétamide (DMF), le tétrahydrofurane ou le diméthylsulfoxyde. De préférence, on emploie le DMF.

On ajoute à ce mélange, de préférence à température ambiante, une base qui peut être minérale ou organique ; comme base minérale, on peut citer la soude, la potasse, le carbonate de potassium ou de sodium ; comme base organique, on peut employer une amine tertiaire telle qu'une trialkylamine ou le N-méthylimidazole. De préférence, on emploie le carbonate de potassium.

Le mélange réactionnel est porté à une température de l'ordre de 50-80°C jusqu'à ce que la majorité du produit de départ soit transformé.

La réaction d'alkylation terminée, le milieu réactionnel peut être versé dans l'eau et le mélange obtenu extrait à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques peuvent être décantées puis séchées, par exemple en présence de sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant, le benzaldéhyde substitué de formule 2 peut être purifié par cristallisation et/ou par chromatographie sur gel de silice ou encore par distillation fractionnée.

On peut ensuite préparer l'alcool benzylique correspondant, de formule 3, par réduction du benzaldéhyde substitué, de préférence préalablement solubilisé dans le tétrahydrofurane, notamment à l'aide de trihydrure de bore ( $\text{BH}_3$ ), de préférence en excès, et solubilisé dans le THF.

L'alcool substitué est généralement obtenu avec un très bon rendement variant suivant les substituants de 80 à 98 %.

On peut alors préparer le chlorure de benzyle substitué recherché, par exemple en traitant une solution de l'alcool substitué, notamment dans un solvant chloré tel que le chlorure de méthylène ou le dichloroéthane, avec un chlorure de thionyle, de préférence en excès, en présence de pyridine.

Certains chlorures de benzyle étant instables, la réaction est de préférence conduite à basse température, de l'ordre de -15°C environ.

A la fin de la réaction, le milieu réactionnel peut être lavé à l'eau jusqu'à élimination totale de la pyridine. La phase organique peut être séchée sur sulfate de sodium puis concentrée. Le chlorure brut obtenu peut être utilisé rapidement après sa préparation lorsqu'il est instable ; dans les autres cas il peut être purifié par chromatographie sur gel de silice.

### Procédé général de préparation des éthers triméthylsilyl de cyanhydrine de formule (III)

Les benzaldéhydes substitués, de formule 6, utilisées pour la préparation des composés de formule (III) peuvent être préparées de manière connue par alkylation des hydroxybenzaldéhydes correspondants, correspondants à la formule 5, à l'aide d'un halogénure d'alkyle  $\text{R}_2\text{X}$ , de préférence en milieu basique, notamment en présence de carbonate de potassium.

Les conditions opératoires peuvent être identiques à celles données ci-dessus pour la même réaction.

On peut ensuite préparer les éthers triméthylsilyl de cyanhydrine de formule (III), en faisant réagir des benzaldéhydes substitués avec un cyanure de triméthylsilyle, notamment en présence de iodure de zinc, selon un mode opératoire décrit par D.A. Evans et Coll., Chem. Com., 55-56, (1973) "Cyanosilylation of Aldehydes and Ketones".

Il est également possible d'employer un cyanure de potassium en présence de chlorure de triméthylsilyle et de iodure de zinc, selon un mode opératoire décrit dans Org. Syn., 62, 196-203 (1984) "In situ cyanosilylation of carbonyl compounds".

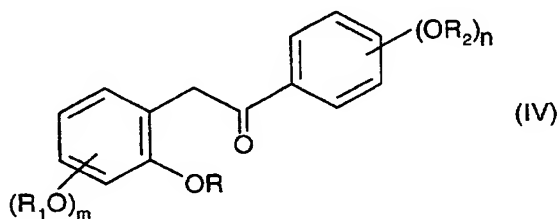
Toutefois, pour des raisons de sécurité et de rapidité de réaction, l'emploi de cyanure de triméthylsilyle est préféré.

#### Procédé général de préparation des 2-arylbenzofurannes de formule (I)

On peut préparer les désoxybenzoïnes, de formule (IV), par couplage des chlorures de benzyle substitués de formule (II) avec l'anion des cyanhydrines de formule (III) préalablement formé par traitement par exemple par la diisopropylamide lithiée (LDA).

Le rendement de cette réaction va être fonction de la stabilité des chlorures de benzyle (II) utilisés. Ainsi, le chlorure de 2,4-diisopropoxybenzyle est particulièrement instable et une partie se décompose avant de pouvoir réagir ; ceci explique les rendements plus faibles lorsque l'on utilise ce chlorure.

Les désoxybenzoïnes de formule (IV) sont nouvelles et forment un objet de la présente invention. Elles peuvent être représentées par la formule suivante :



dans laquelle

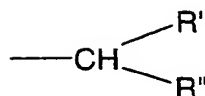
- m et n sont, indépendamment l'un et l'autre, des nombres entiers compris entre 0 et 3 inclus, m et n ne pouvant être simultanément égaux à 0,

- R, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> désignent, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène, un radical hydrocarboné, linéaire ou ramifié, saturé ou non, en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> ou un groupement -CO-R dans lequel R est un radical hydrocarboné, linéaire ou ramifié, saturé ou non, en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>,

l'un au moins des radicaux R<sub>1</sub> ou R<sub>2</sub> représentant un atome d'hydrogène.

De préférence, au moins un des groupements R, R<sub>1</sub> et/ou R<sub>2</sub>, préférentiellement au moins R et éventuellement au moins un groupement R<sub>1</sub> et/ou R<sub>2</sub>, est un groupement isoalkyle de structure :

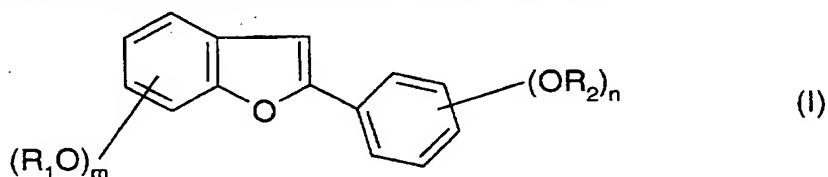




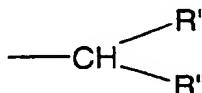
- dans laquelle R' et R'' représentent, indépendamment l'un de l'autre, un radical hydrocarboné, saturé ou non, linéaire ou ramifié, en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, sous réserve que le nombre total d'atomes de carbone dudit groupement isoalkyle soit inférieur ou égal à 10, de préférence inférieur ou égal à 7, notamment inférieur ou égal à 5. Préférentiellement, le groupement isoalkyle est un groupement isopropyle.

Ces composés peuvent être purifiés par chromatographie sur gel de silice, et se présentent généralement sous forme d'huiles très visqueuses de couleur jaune clair.

On peut ensuite préparer les composés recherchés de formule (I) :



- dans laquelle :
- m et n sont, indépendamment l'un et l'autre, des nombres entiers compris entre 0 et 3 inclus, m et n ne pouvant être simultanément égaux à 0,
  - R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> désignent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un radical hydrocarboné, linéaire ou ramifié, saturé ou non, en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> ou un groupement -CO-R dans lequel R est un radical hydrocarboné, linéaire ou ramifié, saturé ou non, en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>,
  - l'un au moins des radicaux R<sub>1</sub> ou R<sub>2</sub> représentant un atome d'hydrogène, à partir des désoxybenzoïnes (IV), par exemple par réaction avec un excès de trichlorure de bore.
- De préférence, au moins un des groupements R<sub>1</sub> et/ou R<sub>2</sub> est un groupement isoalkyle de structure :



- dans laquelle R' et R'' représentent, indépendamment l'un de l'autre, un radical hydrocarboné, saturé ou non, linéaire ou ramifié, en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, sous réserve que le nombre total d'atomes de carbone dudit groupement isoalkyle soit inférieur ou égal à 10, de préférence inférieur ou égal à 7, notamment inférieur ou égal à 5. Préférentiellement, le groupement isoalkyle est un groupement isopropyle.

Pour préparer ces composés, on peut refroidir la solution de désoxybenzoïne dans le dichlorométhane à une température de l'ordre de -78°C et ajouter, sous agita-

tion, une solution de trichlorure de bore (1M) dans l'heptane. On peut ensuite laisser le milieu réactionnel revenir à température ambiante.

On peut alors laisser le milieu réactionnel deux heures à température ambiante (20-25°C), puis le refroidir à -10°C et y ajouter une solution aqueuse de chlorure d'ammonium. La phase organique peut être séparée et la phase aqueuse extraite

trois fois à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques peuvent être rassemblées puis lavées à l'eau, séchées sur sulfate de magnésium et enfin concentrées. Les composés (I) peuvent être purifiés par chromatographie sur gel de silice. Ils se présentent généralement sous la forme de solides incolores dont les points de fusion sont compris entre 165° et 260°C.

Le tableau A ci-après donne à titre indicatif les constituants de départ pour la formation de certaines désoxybenzoïnes de formule (IV), avec le rendement des réactions.

| Ether triméthylsilyl de cyanhydride de formule (III) | Chlorure de benzyle substitué de formule (II) | Désoxybenzoïne de formule (IV) | Rendement |
|--|---|--------------------------------|-----------|
|  |   |                                | 68 à 27 % |
|  |   |                                | 35 %      |
|  |   |                                | 65 %      |
|  |   |                                | 70 %      |
|  |   |                                | 41 %      |
|  |   |                                | 83 %      |

Le tableau B ci-après donne à titre indicatif les 2-arylbenzofuranes substitués (I) susceptibles d'être obtenus à partir des désoxybenzoïnes, avec le rendement de la réaction.

| Désoxybenzoïne de formule (IV) | 2-Arylbenzofurane de formule (I) | Rendement |
|--------------------------------|----------------------------------|-----------|
|                                |                                  | 55 %      |
|                                |                                  | 64 %      |
|                                |                                  | 92 %      |
|                                |                                  | 43 %      |
|                                |                                  | 70 %      |
|                                |                                  | 63 %      |

Les composés de formule (I) forment également un objet de la présente invention.

On a par ailleurs constaté qu'ils pouvaient être employés avantageusement dans des compositions cosmétiques ou pharmaceutiques, comprenant donc un milieu physiologiquement acceptable, c'est-à-dire compatible avec la peau y compris le cuir chevelu, les muqueuses, les ongles, les cheveux, les cils, les sourcils et/ou les yeux.

Ces compositions forment également un objet de la présente invention.

La quantité de dérivés utilisable dans le cadre de l'invention dépend bien évidemment de l'effet recherché et peut aller par exemple de 0,001% à 10% en poids, de préférence de 0,005% à 5% en poids, notamment de 0,01 à 2% en poids, par rapport au poids total de la composition.

La composition peut alors comprendre tous les constituants usuellement employés dans l'application envisagée.

On peut notamment citer l'eau, les solvants, les huiles d'origine minérale, animale et/ou végétale, les cires, les pigments, les charges, les tensioactifs, les actifs cosmétiques ou pharmaceutiques, les filtres UV, les polymères.

Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles d'origine végétale (huile d'avocat, huile de soja), les huiles d'origine animale (lanoline), les huiles de synthèse (perhydrosqualène), les huiles

siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). On peut aussi utiliser comme matières grasses des alcools gras (alcool cétylique), des acides gras, des cires (cire de carnauba, ozokérite).

5 Comme émulsionnants et coémulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple les esters d'acide gras et de polyéthylène glycol tels que le stéarate de PEG-20, et les esters d'acide gras et de glycérine tels que le stéarate de glycéryle.

10 Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer en particulier les polymères carboxy-vinylques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras, la silice hydrophobe et les polyéthylènes.

15 Cette composition peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées dans les domaines cosmétique et pharmaceutique; elle peut être notamment sous forme d'une solution aqueuse éventuellement gélifiée, d'une dispersion du type lotion éventuellement biphasée, d'une émulsion obtenue par dispersion d'une phase grasse dans une phase aqueuse (H/E) ou inversement (E/H), ou d'une émulsion triple (E/H/E ou H/E/H) ou d'une dispersion vésiculaire de type  
20 ionique et/ou non ionique.

L'invention est illustrée plus en détail dans les exemples suivants.

### **Exemples 1 à 9 : préparation de chlorures de benzyle substitués de formule**

25 **(II)**

Ces chlorures sont préparés en trois étapes :

- alkylation des benzaldéhydes hydroxylés (exemples 1 à 3)
- réduction des fonctions aldéhydes en alcool correspondant (exemples 4 à 6)
- préparation des chlorures (II) à partir de ces alcools (exemples 7 à 9)

30

#### **Exemple 1 : préparation du 2,4-diisopropoxybenzaldéhyde**

A 10 g de 2,4-dihydroxybenzaldéhyde en solution dans 80 ml de DMF, on ajoute à température ambiante 31 ml de bromure d'isopropyle (4,5 eq.) puis 33 g de carbonate de potassium (3,3 eq.). Le mélange agité est chauffé pendant 6 h à 80°C.

35

Ensuite, à température ambiante sont ajoutés 150 ml d'eau. Le mélange est alors extrait trois fois avec 150 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont ensuite rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et le solvant évaporé.

40

On obtient le produit brut sous forme d'une huile de couleur orange purifiée par distillation fractionnée (145°C sous 2 mm de mercure).

On obtient 14,8 g de 2,4-diisopropoxybenzaldéhyde, soit un rendement de 93%.

- Spectre RMN  $H^1$  (dans  $CDCl_3$ ) : 10,28 (s,  $1H_{aldé}$ ), 7,77 (d,  $1H_{ortho}$ ,  $J = 8,5$  Hz), 6,48 (dfd,  $1H_{méta}$ ,  $J = 8,5$  Hz,  $J = 2,0$  Hz), 6,40 (d,  $1H_{méta'}$ ,  $J = 2,0$  Hz), 4,62 (m, 2  $H_{CH-iPr}$ ), 1,38 (d, 12  $H_{CH_3-iPr}$ ,  $J = 5,8$  Hz), 1,35 (d, 12  $H_{CH_3-iPr}$ ,  $J = 5,8$  Hz).

Spectre RMN  $C^{13}$  (dans  $CDCl_3$ ) : 188,7 ( $C_{aldé}$ ), 164,6 ( $C_{C-OiPr}$ ), 162,5 ( $C_{C-OiPr}$ ),  
 5 130,3 ( $C_{ortho}$ ), 119,6 ( $C_{quat}$ ), 107,0 ( $C_{méta}$ ), 101,3 ( $C_{méta'}$ ), 71,1 ( $C_{CH-iPr}$ ), 70,4 ( $C_{CH-iPr}$ ), 22,1 ( $C_{CH_3-iPr}$ ).

- Spectre IR ( $cm^{-1}$ ) : 2979, 2935, 2853, 2764, 1738, 1678, 1595, 1572, 1496, 1433.  
 L'analyse correspond à la structure attendue.

#### 10 Exemple 2 : préparation du 2-isopropoxybenzaldéhyde

Le 2-isopropoxybenzaldéhyde est préparé selon la même procédure qu'à l'exemple 1, à partir de 4 g de 2-hydroxybenzaldéhyde en 4 h à 80°C.

Une huile orange foncée est purifiée par distillation fractionnée (100°C sous 2 mm Hg).

15 On obtient 4,4 g de 2-isopropoxybenzaldéhyde, soit un rendement de 82%.

- Rf : 0,55 (hexane : acétate d'éthyle 7 : 3).

- Spectre RMN  $H^1$  (dans  $CDCl_3$ ) : 10,49 (s,  $1H_{aldé}$ ), 7,82 (dd,  $1H_{arom}$ ,  $J = 8$  Hz,  $J = 1,8$  Hz), 7,51 (td,  $1H_{arom}$ ,  $J = 8$  Hz,  $J = 1,8$  Hz), 6,95 (m, 2  $H_{arom}$ ), 4,68 (sept, 2  $H_{CH-iPr}$ ,  $J = 6,2$  Hz), 1,40 (d, 12  $H_{CH_3-iPr}$ ,  $J = 6,2$  Hz).  
 20

- Spectre RMN  $C^{13}$  (dans  $CDCl_3$ ) : 190,3 ( $C_{aldé}$ ), 160,7 ( $C_{ortho}$ ), 135,8 ( $C_{para}$ ), 128,4 ( $C_{ortho'}$ ), 125,8 ( $C_{quat}$ ), 120,4 ( $C_{méta}$ ), 114,1 ( $C_{méta'}$ ), 71,2 ( $C_{CH-iPr}$ ), 22,8 ( $C_{CH_3-iPr}$ ).

- Spectre IR ( $cm^{-1}$ ) : 2980, 2935, 2860, 2759, 1743, 1682, 1597, 1479, 1457, 1385.  
 L'analyse correspond à la structure attendue.

25

#### Exemple 3 : préparation de l'acide 2,5-diisopropoxybenzoïque

On met en solution 5 g d'acide 2,5-dihydroxyphénylbenzoïque, 22,4 g de carbonate de potassium (5 eq.) et 21 ml de bromure d'isopropyle (6,9 eq.) dans 50 ml de DMF. On chauffe à reflux pendant 48 h, on laisse refroidir à température ambiante, puis on ajoute 100 ml d'eau pour dissoudre le carbonate. On extrait la

30 phase aqueuse par 3x20 ml d'acétate d'éthyle et on sèche les phases organiques réunies sur  $MgSO_4$ , puis on filtre et on évapore.

On ajoute 100 ml de soude saturée et 100 ml de THF et on chauffe 12 h à reflux. On acidifie la solution à 0°C jusqu'à pH=1 par une solution de HCl 2M. On extrait à

35 l'acétate d'éthyle (4x50 ml). On sèche sur  $MgSO_4$ , filtre et évapore.

On distille pour obtenir 6,18 g d'une huile incolore, soit un rendement sur deux étapes de 86%.

- Rf : 0,20 (hexane : acétate d'éthyle 7 : 3).

40 - Température d'ébullition : 110°C sous 2 mm Hg.

- Spectre RMN  $H^1$  (dans  $CDCl_3$ ) : 7,67 (d,  $1H_{ortho}$ ,  $J = 3,1$  Hz), 7,02 (ABX, 2 $H_{arom}$ ,  $J_{AB} = 9$  Hz,  $J = 3,1$  Hz), 4,76 (sept,  $1H_{CH-iPr}$ ,  $J = 6,1$  Hz), 4,54 (sept,  $1H_{CH-iPr}$ ,  $J = 6,1$  Hz), 1,44 (d, 12 $H_{CH_3-iPr}$ ,  $J = 6,1$  Hz), 1,32 (d, 12 $H_{CH_3-iPr}$ ,  $J = 6,1$  Hz).

- Spectre RMN  $C^{13}$  (dans  $CDCl_3$ ) : 166,0 ( $C_{acide}$ ), 156,6 ( $C_{CO-iPr}$ ), 152,7 ( $C_{CO-iPr}$ ), 124,1 ( $C_{arom}$ ), 119,3 ( $C_{quat}$ ), 118,4 ( $C_{arom}$ ), 116,1 ( $C_{arom}$ ), 71,3 ( $C_{CH-iPr}$ ), 22,0 ( $C_{CH_3-iPr}$ ).

- Spectre IR ( $cm^{-1}$ ) : 3226, 2978, 2935, 1737, 1612, 1578, 1487, 1425.

5 L'analyse correspond à la structure attendue.

Exemple 4 : préparation de l'alcool 2,4-diisopropoxybenzylique

On ajoute 25 ml de  $BH_3$  (1 M dans THF) à 5 g de 2,4-diisopropoxybenzaldéhyde en solution dans 180 ml de THF à  $-78^\circ C$ . On laisse la température remonter à 10  $0^\circ C$ , on maintient 3 h à cette température puis trente minutes à température ambiante. On refroidit le mélange réactionnel à  $-20^\circ C$  avant de quencher doucement par 20 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. On laisse agiter une douzaine d'heures à température ambiante. On extrait par 3x20 ml d'acétate d'éthyle, on sèche sur  $MgSO_4$ , on concentre. Un solide blanc peut se former si 15 tous les sels de bore n'ont pas été dissous dans la phase aqueuse. Pour les éliminer, on filtre sur célite en lavant à l'hexane. On obtient 4,95 g d'une huile incolore, soit un rendement de 98,5%.

- Rf : 0,57 (hexane : acétate d'éthyle 1 : 1).

20 - Spectre RMN  $H^1$  (dans  $CDCl_3$ ) : 7,10 (d, 1  $H_{ortho}$ ,  $J = 7,9$  Hz), 6,44 (sfd, 1  $H_{méta}$ ,  $J = 2,1$  Hz), 6,41 (dfd, 1  $H_{méta}$ ,  $J = 7,9$  Hz,  $J = 2,1$  Hz), 4,52 (m, 4  $H_{CH-OiPr-Benz}$ ), 1,36 (d, 6  $H_{CH_3-iPr}$ ,  $J = 2,1$  Hz), 1,33 (d, 6  $H_{CH_3-iPr}$ ,  $J = 2,1$  Hz).

- Spectre RMN  $C^{13}$  (dans  $CDCl_3$ ) : 158,8 ( $C_{ortho/para}$ ), 157,7 ( $C_{ortho/para}$ ), 129,7 ( $C_{ortho}$ ), 122,5 ( $C_{quat}$ ), 106,0 ( $C_{méta}$ ), 102,4 ( $C_{méta}$ ), 70,3 ( $C_{CH-iPr}$ ), 70,1 ( $C_{CH-iPr}$ ), 62,3 25 ( $C_{benz}$ ), 22,3 ( $C_{CH_3-iPr}$ ), 22,1 ( $C_{CH_3-iPr}$ ).

- Spectre IR ( $cm^{-1}$ ) : 3206, 2976, 2933, 1737, 1610, 1501.

L'analyse correspond à la structure attendue.

Exemple 5 : préparation de l'alcool 2-isopropoxybenzylique

30 L'alcool 2-isopropoxybenzylique est préparé selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 4, à partir de 2 g de 2-isopropoxybenzaldéhyde.

On obtient une huile incolore qui est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant : hexane : acétate d'éthyle 8 : 2).

Au final, on obtient 2 g d'une huile incolore, soit un rendement de 99,5%.

35

- Rf : 0,35 (hexane : acétate d'éthyle 7 : 3).

- Spectre RMN  $H^1$  (dans  $CDCl_3$ ) : 7,25 (m, 2  $H_{arom}$ ), 6,91 (t, 2  $H_{arom}$ ), 4,65 (m, 3  $H_{CH-iPr/Benz}$ ), 2,51 (t, 1  $H_{OH}$ ,  $J = 6,5$  Hz), 1,36 (d, 6  $H_{CH_3-iPr}$ ,  $J = 6,5$  Hz).

- Spectre RMN  $C^{13}$  (dans  $CDCl_3$ ) : 156,0 ( $C_{C-OiPr}$ ), 131,1 ( $C_{méta}$ ), 130,1 ( $C_{ortho}$ ), 40 120,4 ( $C_{quat}$ ), 113,3 ( $C_{méta}$ ), 70,4 ( $C_{CH-iPr}$ ), 29,8 ( $C_{benz}$ ), 22,2 ( $C_{CH_3-iPr}$ ).

- Spectre IR ( $cm^{-1}$ ) : 3268, 2976, 2932, 1893, 1601, 1588, 1488, 1454, 1383, 1372, 1234.

L'analyse correspond à la structure attendue.

Exemple 6 : préparation de l'alcool 2,5-diisopropoxybenzylique

L'alcool 2,5-diisopropoxybenzylique est préparé selon le même mode opératoire que celui décrit à l'exemple 4, à partir de 2 g d'acide 2,5-diisopropoxybenzoïque.

- 5 On obtient 7,7 g d'une huile incolore qui est filtrée sur colonne de silice (éluant hexane : acétate d'éthyle 7:3).

Au final, on obtient 6,06 g d'huile incolore, soit un rendement de 81%.

- Rf : 0,39 (hexane : acétate d'éthyle 1 : 1).

- 10 - Spectre RMN  $H^1$  (dans  $CDCl_3$ ) : 6,80 (m, 3  $H_{arom}$ ), 4,62 (d, 2  $H_{Benz}$ ,  $J = 6,4$  Hz), 4,65 (m, 2  $H_{CH-iPr}$ ), 1,36 (m, 12  $H_{CH_3-iPr}$ ).

- Spectre IR ( $cm^{-1}$ ) : 3413, 2975, 2932, 2871, 1729, 1609, 1588, 1491.

L'analyse correspond à la structure attendue.

15 Exemple 7 : préparation du chlorure de 2,4-diisopropoxybenzyle

On ajoute 3 ml de pyridine (2 éq) à 4,25 g d'alcool 2,4-diisopropoxybenzylique en solution dans 120 ml de dichloro-éthane, à  $-15^\circ C$ , puis on ajoute 2,75 ml de chlorure de thionyle (2 éq). Après deux heures à  $-15^\circ C$ , on ajoute 30 ml de carbonate de potassium à 10%, pour neutraliser à pH 8. On extrait par 3x10 ml d'acétate d'éthyle. On sèche sur  $MgSO_4$ , et on évapore.

- 20 On obtient une huile que l'on remet en solution dans du THF afin d'éviter la dégradation du substrat.

- Rf : 0,73 (hexane : acétate d'éthyle 1:1).

- 25 - Spectre RMN  $H^1$  (dans  $CDCl_3$ ) : 7,20 (d, 1  $H_{ortho}$ ,  $J=8,8$  Hz), 6,43 (m, 2  $H_{méta}$ ), 4,61 (s, 2  $H_{benz}$ ), 4,54 (m, 2  $H_{CH-iPr}$ ), 1,36 (d, 6  $H_{CH_3-iPr}$ ,  $J=2,1$  Hz), 1,33 (d, 6  $H_{CH_3-iPr}$ ,  $J = 2,1$  Hz).

- Spectre RMN  $C^{13}$  (dans  $CDCl_3$ ) : 159,6 ( $C_{C-OiPr}$ ), 131,5 ( $C_{ortho}$ ), 119,2 ( $C_{quat}$ ), 106,3 ( $C_{méta}$ ), 102,4 ( $C_{méta'}$ ), 70,6 ( $C_{CH-iPr}$ ), 70,0 ( $C_{CH-iPr}$ ), 42,2 ( $C_{benz}$ ), 22,2 ( $C_{CH_3-iPr}$ ), 22,0 ( $C_{CH_3-iPr}$ ).

- 30 - Spectre IR ( $cm^{-1}$ ) : 2977, 2934, 1738, 1607, 1583, 1503.

L'analyse correspond à la structure attendue.

Exemple 8 : préparation du chlorure de 2-isopropoxybenzyle

- 35 On ajoute 1,75 ml de chlorure de thionyle (2 éq.) à 2 g d'alcool 2-isopropoxybenzylique en solution dans 25 ml de dichlorométhane, à  $-15^\circ C$ . On laisse remonter la température à l'ambiante. Après trois heures à  $25^\circ C$ , on ajoute 20 ml de carbonate de potassium à 10 %, pour neutraliser à pH 8. On sépare la phase organique, on extrait la phase aqueuse par 3x10 ml d'acétate d'éthyle. On lave les phases organiques réunies à la saumure. On sèche sur  $MgSO_4$ , on évapore.

- 40 On obtient une huile claire qui est filtrée sur colonne de silice (éluant : hexane : acétate d'éthyle 19 : 1).

Au final, on obtient 2,15 g d'une huile incolore, soit un rendement de 90%.

- Rf : 0,55 (hexane : acétate d'éthyle 9:1) ou 0,45 (hexane : acétate d'éthyle 19:1).
  - Spectre RMN  $H^1$  (dans  $CDCl_3$ ) : 7,4 (m, 1  $H_{arom}$ ), 6,91 (t, 2  $H_{arom}$ ,  $J = 9$  Hz), 4,66 (s, 2  $H_{benz}$ ), 4,64 (sept, 1  $H_{CH-iPr}$ ,  $J = 6,2$  Hz), 1,36 (d, 6  $H_{CH_3-iPr}$ ,  $J = 6,2$  Hz).
  - Spectre RMN  $C^{13}$  (dans  $CDCl_3$ ) : 155,9 ( $C_{ortho}$ ), 130,7 ( $C_{para}$ ), 129,9 ( $C_{méta}$ ), 126,9 ( $C_{quat}$ ), 120,4 ( $C_{ortho}$ ), 113,3 ( $C_{méta}$ ), 70,5 ( $C_{CH-iPr}$ ), 41,9 ( $C_{benz}$ ), 22,2 ( $C_{CH_3-iPr}$ ).
  - Spectre IR ( $cm^{-1}$ ) : 2978, 2932, 1734, 1601, 1490, 1457, 1384, 1373.
- L'analyse correspond à la structure attendue.

10

#### Exemple 9 : préparation du chlorure de 2,5-diisopropoxybenzyle

Le chlorure de 2,5-diisopropoxybenzyle est préparé selon le même mode opératoire qu'à l'exemple 8, à partir de 6 g d'alcool de 2,5-diisopropoxybenzyle.

On obtient 6,5 g d'une huile fluide incolore, soit un rendement de 97%.

15

- Rf : 0,52 (hexane : acétate d'éthyle 9 : 1).
  - Spectre RMN  $H^1$  (dans  $CDCl_3$ ) : 6,95 (m, 1  $H_{arom}$ ), 6,81 (m, 2  $H_{arom}$ ), 4,62 (s, 2  $H_{Benz}$ ), 4,45 (m, 2  $H_{CH-iPr}$ ,  $J=6,0$  Hz), 1,34 (d, 6  $H_{CH_3-iPr}$ ,  $J=6,0$  Hz), 1,31 (d, 6  $H_{CH_3-iPr}$ ,  $J=6,0$  Hz).
  - Spectre RMN  $C^{13}$  (dans  $CDCl_3$ ) : 151,7 ( $C_{C-OiPr}$ ), 149,8 ( $C_{C-OiPr}$ ), 128,2 ( $C_{méta}$ ), 118,5 ( $C_{ortho}$ ), 117,5 ( $C_{quat}$ ), 115,4 ( $C_{para}$ ), 71,6 ( $C_{CH-iPr}$ ), 70,9 ( $C_{CH-iPr}$ ), 41,7 ( $C_{benz}$ ), 22,3 ( $C_{CH_3-iPr}$ ), 22,2 ( $C_{CH_3-iPr}$ ).
  - Spectre IR ( $cm^{-1}$ ) : 2976, 2933, 1736, 1609, 1586, 1495.
- L'analyse correspond à la structure attendue.

25

#### Exemples 10 à 13 de préparation des cyanhydrine de formule (III)

Elles sont préparées en deux étapes :

- préparation du benzaldéhyde substitué par des groupements isopropoxyles, et
- réaction sur ces aldéhydes du cyanure de triméthylsilyle.

30

#### Exemple 10 : préparation du 3,5-diisopropoxybenzaldéhyde

On ajoute 3,1 ml de bromure d'isopropyle (4,5 eq.) à 1 g de 3,5-dihydroxybenzaldéhyde en solution dans 10 ml de DMF, puis on ajoute 3,3 g de carbonate de potassium (3,3 eq.) à température ambiante. On chauffe pendant 2½ heures à 55°C, puis on ramène à température ambiante, on ajoute 15 ml d'eau, on lave la phase aqueuse par 3x15 ml d'acétate d'éthyle, on sèche sur  $MgSO_4$ , filtre et évapore les solvants.

35

On obtient une huile rouge sombre qui est ensuite purifiée par chromatographie sur colonne de silice (hexane : acétate d'éthyle 9:1) pour donner 1,5 g d'huile jaune pâle, soit un rendement de 96%.

40

- Rf : 0,67 (hexane : acétate d'éthyle 1 : 1).



2833259

- Spectre RMN  $H^1$  (dans  $CDCl_3$ ) : 9,77 (s, 1  $H_{aldé}$ ), 6,85 (d, 2  $H_{ortho}$ ,  $J=2,5$  Hz), 6,56 (t, 1  $H_{para}$ ,  $J=2,5$  Hz), 4,49 (sept., 2  $H_{CH-iPr}$ ,  $J = 6$  Hz), 1,25 (d, 12  $H_{CH_3-iPr}$ ,  $J= 6$  Hz).
- Spectre RMN  $C^{13}$  (dans  $CDCl_3$ ) : 192,1 ( $C_{aldé}$ ), 159,6 ( $C_{méta}$ ), 138,4 ( $C_{quat}$ ), 118,6 ( $C_{ortho}$ ), 110,3 ( $C_{para}$ ), 70,3 ( $C_{CH-iPr}$ ), 22,0 ( $C_{CH_3-iPr}$ ).

5 L'analyse correspond à la structure attendue.

#### Exemple 11 : préparation du 4-isopropoxybenzaldéhyde

On prépare le 4-isopropoxybenzaldéhyde selon la même procédure que l'exemple 10, à partir de 2 g de 4-hydroxybenzaldéhyde.

10 On obtient 2,2 g d'une huile jaune pâle, soit un rendement de 82%.

- Rf : 0,71 (hexane : acétate d'éthyle 1 : 1).
- Spectre RMN  $H^1$  (dans  $CDCl_3$  en ppm) : 9,70 (s, 1  $H_{(-COH)}$ ), 7,49 (AB, 4  $H_{arom}$ ,  $J_{AB}=9$  Hz,  $\Delta v= 225$  Hz), 4,65 (sept., 1  $H_{(H-OiPr)}$ ,  $J=6$  Hz), 1,37 (d, 6  $H_{(CH_3-OiPr)}$ ,  $J=6$  Hz).
- Spectre RMN  $C^{13}$  (dans  $CDCl_3$ ) : 190,2 ( $C_{aldé}$ ), 162,9 ( $C_{(C-OiPr)}$ ), 131,7 ( $C_{ortho}$ ), 129,4 ( $C_{quat}$ ), 115,4 ( $C_{méta}$ ), 70,0 ( $C_{(CH(CH_3)_2)}$ ), 21,6 ( $C_{(CH_3)}$ ).

15

#### Exemple 12 : préparation de l'éther de triméthylsilyle de la cyanhydrine du 3,5-diisopropoxybenzaldéhyde

20

On ajoute à 2 g de 3,5-diisopropoxybenzaldéhyde en solution dans 30 ml de dichlorométhane, à température ambiante, 86 mg de  $ZnI_2$  (0,03 éq) et 1,48 ml de triméthylsilyle cyanure (1,2 éq). On agite 5 heures à température ambiante puis on traite par 20 ml de carbonate de sodium saturé. On extrait par 3x15 ml d'acétate d'éthyle, on lave par 20 ml de bisulfite de sodium à 10% (pour réduire l'iode), on sèche sur  $MgSO_4$  et on évapore. On obtient 2,89 g d'huile orangée qui sont distillés (145°C sous 2 mm Hg). On obtient 2,7 g d'une huile soit un rendement de 93%.

25

30

- Rf : 0,32 (hexane : acétate d'éthyle 9 : 1).
- Spectre RMN  $H^1$  (dans  $CDCl_3$ ) : 6,56 (d, 2  $H_{ortho}$ ,  $J = 2,1$  Hz), 6,42 (t, 1  $H_{para}$ ,  $J = 2,1$  Hz), 5,38 (s, 1  $H_{benz}$ ), 4,58 (sept., 2  $H_{CH-iPr}$ ,  $J = 6,1$  Hz), 1,34 (d, 12  $H_{CH_3-iPr}$ ,  $J = 6,1$  Hz), 0,21 (s, 9  $H_{SiMe_3}$ ).
- Spectre RMN  $C^{13}$  (dans  $CDCl_3$ ) : 159,6 ( $C_{méta}$ ), 138,4 ( $C_{quat}$ ), 119,2 ( $C_{cyan}$ ), 106,0 ( $C_{ortho}$ ), 104,4 ( $C_{para}$ ), 70,2 ( $C_{CH-iPr}$ ), 63,7 ( $C_{benz}$ ), 22,1 ( $C_{CH_3-iPr}$ ), -0,1 ( $C_{SiMe_3}$ ).
- Spectre IR ( $cm^{-1}$ ) : 2978, 2936, 1594, 1455.

35

L'analyse correspond à la structure attendue.

#### Exemple 13 : préparation de l'éther de triméthylsilyle de la cyanhydrine du 4-isopropoxybenzaldéhyde

40

Ce composé est préparé selon la même procédure que l'éther de triméthylsilyle de la cyanhydrine du 3,5-diisopropoxybenzaldéhyde, à partir de 6,9 g de 4-

isopropoxybenzaldéhyde pour donner après distillation fractionnée (132°C sous 2 mm Hg) une huile incolore qui devient rapidement légèrement jaune.  
On obtient 8,35 g d'huile soit un rendement de 76%.

- 5 - Rf : 0,66 (hexane : acétate d'éthyle 7 : 3).  
 - Spectre RMN  $H^1$  (dans  $CDCl_3$ ) : 7,13 (AB, 4  $H_{arom}$ ,  $J_{AB}$  = 8,9 Hz), 5,42 (s, 1  $H_{benz}$ ), 4,57 (sept., 1  $H_{CH-iPr}$ ,  $J$  = 6,0 Hz), 1,34 (d, 6  $H_{CH_3-iPr}$ ,  $J$  = 6,0 Hz), 0,21 (s, 9  $H_{SiMe_3}$ ).  
 - Spectre RMN  $C^{13}$  (dans  $CDCl_3$ ) : 158,8 ( $C_{para}$ ), 128,4 ( $C_{ortho}$ ), 122,0 ( $C_{quat}$ ), 119,5 ( $C_{cyan}$ ), 116,8 ( $C_{méta}$ ), 116,1 ( $C_{méta}$ ), 70,1 ( $C_{CH(iPr)}$ ), 63,5 ( $C_{benz}$ ), 22,0 ( $C_{CH_3(iPr)}$ ), - 0,1 ( $C_{SiMe_3}$ ).  
 10 - Spectre IR ( $cm^{-1}$ ) : 2978, 2896, 1740, 1610, 1583, 1509.  
 L'analyse correspond à la structure attendue.

#### Exemples 14 à 19 de préparation des desoxybenzoïne de formule (IV)

- 15 Exemple 14 : préparation de l'alpha-(2,5-diisopropoxyphényl)-m,m-diisopropoxy-acétophénone  
 On ajoute 0,52 ml de diisopropylamine (1,1 eq) à 32 ml de THF à -40°C, puis 2,6 ml de butyllithium 1,45 M dans de l'hexane (1,1 eq). Après 45 minutes à cette  
 20 température, on ajoute 1,24 g de l'éther de triméthylsilyle de la cyanhydrine du 3,5-diisopropoxybenzaldéhyde en solution dans 20 ml de THF. On laisse réagir et on remonte la température à -20°C sur une heure. On canule alors une solution de chlorure de 2,4-diisopropoxybenzyle (1 g soit 1,1 eq en solution dans 20 ml de THF). On laisse remonter la température à l'ambiante. Après une heure à 25°C,  
 25 on ajoute 30 ml d'une solution saturée de  $NH_4Cl$ . On extrait par 3x30 ml d'éther, on sèche sur  $MgSO_4$  et on évapore.  
 On remet 2,14 g d'une huile orangée en solution dans 75 ml de THF, on ajoute 3,75 ml de fluorure de tétrabutylammonium (TBAF-1,1 eq). Après 2 h à température ambiante, on ajoute 30 ml d'une solution saturée de  $NH_4Cl$ . On extrait par  
 30 3x30 ml d'acétate d'éthyle, on sèche sur  $MgSO_4$ , et on concentre. On obtient 2,2 g d'une huile sombre qui sont purifiés par chromatographie sur colonne de silice (éluant : hexane : acétate d'éthyle 9 : 1).  
 Au final, on obtient 400 mg d'huile soit un rendement de 27,3%.
- 35 - Rf : 0,35 (hexane : acétate d'éthyle 9 : 1).  
 - Spectre RMN  $H^1$  (dans  $CDCl_3$ ) : 7,14 (d, 2  $H_{ortho}$ ,  $J$  = 2,4 Hz), 7,04 (d, 1  $H_{ortho'}$ ,  $J$  = 8,8 Hz), 6,58 (t, 1  $H_{para}$ ,  $J$  = 2,4 Hz), 6,43 (sfd, 1  $H_{méta''}$ ,  $J$  = 2,4 Hz), 6,40 (dfd, 1  $H_{méta'}$ ,  $J$  = 8,8 Hz,  $J$  = 2,4 Hz), 4,55 (sept, 4  $H_{CH-iPr}$ ,  $J$  = 6,1 Hz), 4,09 (s, 2  $H_{benz}$ ), 1,32 (d, 18  $H_{CH_3-iPr}$ ,  $J$  = 6,1 Hz), 1,26 (d, 6  $H_{CH_3-iPr}$ ,  $J$  = 6,1 Hz).  
 40 - Spectre RMN  $C^{13}$  (dans  $CDCl_3$ ) : 198,5 ( $C_{CO}$ ), 159,0 ( $C_{méta} + C_{para'}$ ), 156,2 ( $C_{ortho''}$ ), 139,0 ( $C_{quat}$ ), 131,2 ( $C_{ortho'}$ ), 116,9 ( $C_{quat'}$ ), 108,4 ( $C_{para}$ ), 108,0 ( $C_{ortho}$ ), 106,3 ( $C_{méta'}$ ), 102,4 ( $C_{méta''}$ ), 70,1 ( $C_{CH-iPr}$ ), 70,0 ( $C_{CH-iPr}$ ), 39,5 ( $C_{benz}$ ), 22,2 ( $C_{CH_3-iPr}$ ), 22,1 ( $C_{CH_3-iPr}$ ).

- Spectre IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 2976, 2933, 2207, 2020, 1738, 1680, 1586, 1503, 1440.  
L'analyse correspond à la structure attendue.

Exemple 15 : préparation de l'alpha-(o,p-diisopropoxyphényl)-p-isopropoxyacétophénone

5 On prépare l'alpha-(o,p-diisopropoxyphényl)-p-isopropoxyacétophénone est préparée selon la même procédure que l'exemple 14, à partir de 1,76 g d'éther de triméthylsilyle de la cyanhydrine du 4-isopropoxybenzaldéhyde et de 1,46 mg de chlorure de 2,4-diisopropoxybenzyle.

10 On obtient 967 mg d'huile visqueuse un peu jaune, soit un rendement de 41%.

- Rf : 0,53 (hexane : acétate d'éthyle 7 : 3).

15 - Spectre RMN  $^1\text{H}$  (dans  $\text{CDCl}_3$ ) : 7,44 (AB, 4  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $J = 8,85$  Hz), 7,07 (d, 1  $\text{H}_{\text{ortho'}}$ ,  $J = 8,85$  Hz), 6,41 (m, 2  $\text{H}_{\text{arom'}}$ ), 4,63 (sept, 1  $\text{H}_{\text{CH-iPr}}$ ,  $J = 6$  Hz), 4,50 (sept, 2  $\text{H}_{\text{CH-iPr}}$ ,  $J = 6$  Hz), 4,10 (s, 2  $\text{H}_{\text{benz}}$ ), 1,30 (m, 18  $\text{H}_{\text{CH}_3\text{-iPr}}$ ).

- Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (dans  $\text{CDCl}_3$ ) : 197,5 ( $\text{C}_{\text{CO}}$ ), 161,8 ( $\text{C}_{\text{para}}$ ), 158,1 ( $\text{C}_{\text{para'}}$ ), 156,1 ( $\text{C}_{\text{ortho''}}$ ), 131,3 ( $\text{C}_{\text{ortho'}}$ ), 130,9 ( $\text{C}_{\text{ortho}}$ ), 129,8 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ), 117,3 ( $\text{C}_{\text{quat'}}$ ), 114,9 ( $\text{C}_{\text{méta'}}$ ), 106,3 ( $\text{C}_{\text{méta''}}$ ), 102,3 ( $\text{C}_{\text{méta}}$ ), 70,0 ( $\text{C}_{\text{CH-iPr}}$ ), 39,0 ( $\text{C}_{\text{benz}}$ ), 22,2 ( $\text{C}_{\text{CH}_3\text{-iPr}}$ ).

20 - Spectre IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 2976, 2933, 1672, 1598, 1502, 1466, 1452, 1420, 1383, 1372.  
L'analyse correspond à la structure attendue.

Exemple 16 : préparation de l'alpha-(o-isopropoxyphényl)-m,m-diisopropoxyacétophénone

25 On prépare l'alpha-(o-isopropoxyphényl)-m,m-diisopropoxyacétophénone selon la même procédure que l'exemple 14, à partir de 1,2 g d'éther de triméthylsilyle de la cyanhydrine du 3,5-diisopropoxybenzaldéhyde et de 800 mg de chlorure de 2-isopropoxybenzyle.

On obtient 610 mg d'huile visqueuse un peu jaune, soit un rendement de 65%.

30 - Rf : 0,61 (hexane : acétate d'éthyle 7 : 3).

- Spectre RMN  $^1\text{H}$  (dans  $\text{CDCl}_3$ ) : 7,16 (m, 4  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 6,88 (t, 2  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $J = 7,5$  Hz), 6,59 (t, 1  $\text{H}_{\text{arom}}$ ,  $J = 2,5$  Hz), 4,55 (m, 3  $\text{H}_{\text{CH-iPr}}$ ), 4,18 (s, 2  $\text{H}_{\text{benz}}$ ), 1,32 (d, 12  $\text{H}_{\text{CH}_3\text{-iPr}}$ ,  $J = 6,1$  Hz), 1,26 (d, 6  $\text{H}_{\text{CH}_3\text{-iPr}}$ ,  $J = 5,8$  Hz).

35 - Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (dans  $\text{CDCl}_3$ ) : 198,2 ( $\text{C}_{\text{CO}}$ ), 159,1 ( $\text{C}_{\text{méta}}$ ), 155,3 ( $\text{C}_{\text{ortho''}}$ ), 139,0 ( $\text{C}_{\text{quat}}$ ), 131,2 ( $\text{C}_{\text{para'}}$ ), 128,2 ( $\text{C}_{\text{ortho'}}$ ), 124,9 ( $\text{C}_{\text{quat'}}$ ), 120,4 ( $\text{C}_{\text{méta'}}$ ), 112,8 ( $\text{C}_{\text{méta''}}$ ), 108,4 ( $\text{C}_{\text{para}}$ ), 108,1 ( $\text{C}_{\text{ortho}}$ ), 70,2 ( $\text{C}_{\text{CH-iPr}}$ ), 70,1 ( $\text{C}_{\text{CH-iPr}}$ ), 40,3 ( $\text{C}_{\text{benz}}$ ), 22,1 ( $\text{C}_{\text{CH}_3\text{-iPr}}$ ).

- Spectre IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 2976, 2931, 2220, 1681, 1588, 1491, 1440.

L'analyse correspond à la structure attendue.

40 Exemple 17 : préparation de l'alpha-(o-isopropoxyphényl)-p-isopropoxyacétophénone

On prépare l'alpha-(o-isopropoxyphényl)-p-isopropoxyacétophénone selon la même procédure qu'à l'exemple 14, à partir de 900 mg d'éther de triméthylsilyle

de la cyanhydrine du 4-isopropoxybenzaldéhyde et de 815 mg de chlorure de 2-isopropoxybenzyle.

On obtient 750 mg d'une huile visqueuse un peu jaune soit un rendement de 70%.

- 5 - Rf : 0,51 (hexane : acétate d'éthyle 7 : 3).  
 - Spectre RMN  $H^1$  (dans  $CDCl_3$ ) : 7,44 (AB, 4  $H_{arom}$ ,  $J = 9,1$  Hz), 7,2 (m, 2  $H_{arom}$ ), 6,88 (m, 2  $H_{arom}$ ), 4,64 (sept, 1  $H_{CH-iPr}$ ,  $J = 6$  Hz), 4,55 (sept, 1  $H_{CH-iPr}$ ,  $J = 6$  Hz), 4,18 (s, 2  $H_{benz}$ ), 1,35 (d, 6  $H_{CH_3-iPr}$ ,  $J = 6$  Hz), 1,25 (d, 6  $H_{CH_3-iPr}$ ,  $J = 6$  Hz).  
 - Spectre RMN  $C^{13}$  (dans  $CDCl_3$ ) : 197,3 ( $C_{CO}$ ), 161,8 ( $C_{para}$ ), 155,3 ( $C_{ortho''}$ ), 131,2 ( $C_{para'}$ ), 130,9 ( $C_{ortho}$ ), 129,8 ( $C_{quat}$ ), 128,1 ( $C_{ortho'}$ ), 125,2 ( $C_{quat'}$ ), 120,4 ( $C_{méta'}$ ), 115,7 ( $C_{méta''}$ ), 112,8 ( $C_{méta''}$ ), 70,1 ( $C_{CH-iPr}$ ), 70,0 ( $C_{CH-iPr}$ ), 39,7 ( $C_{benz}$ ), 22,2 ( $C_{CH_3-iPr}$ ), 22,1 ( $C_{CH_3-iPr}$ ).  
 - Spectre IR ( $cm^{-1}$ ) : 2977, 2933, 2235, 1903, 1672, 1597, 1571, 1507, 1490.  
 L'analyse correspond à la structure attendue.

15

Exemple 18 : préparation de l'alpha-(o,m'-diisopropoxyphényl)-m,m-diisopropoxy-acétophénone

On prépare l'alpha-(o,m'-diisopropoxyphényl)-m,m-diisopropoxyacétophénone selon la même procédure qu'à l'exemple 14, à partir de 1,76 g d'éther de triméthylsilyle de la cyanhydrine du 3,5-diisopropoxybenzaldéhyde et de 1,46 g de chlorure de 2,5-diisopropoxybenzyle.

20

On obtient 968 mg d'huile visqueuse un peu jaune soit un rendement de 41%.

- 25 - Rf : 0,53 (hexane : acétate d'éthyle 7 : 3).  
 - Spectre RMN  $H^1$  (dans  $CDCl_3$ ) : 7,12 (d, 2  $H_{ortho}$ ,  $J = 2,1$  Hz), 6,75 (m, 3  $H_{arom'}$ ), 6,58 (t, 1  $H_{para}$ ,  $J = 2,1$  Hz), 4,56 (sept, 2  $H_{CH-iPr}$ ,  $J = 6$  Hz), 4,41 (m, 2  $H_{CH-iPr}$ ), 4,15 (s, 2  $H_{benz}$ ), 1,30 (m, 24  $H_{CH_3-iPr}$ ).  
 - Spectre RMN  $C^{13}$  (dans  $CDCl_3$ ) : 198,1 ( $C_{CO}$ ), 159,1 ( $C_{méta}$ ), 151,7 ( $C_{ortho''}/C_{méta}$ ), 149,4 ( $C_{ortho'}/C_{méta}$ ), 138,9 ( $C_{quat}$ ), 126,1 ( $C_{méta'}$ ), 119,1 ( $C_{quat'}$ ), 115,7 ( $C_{para'}$ ), 114,7 ( $C_{méta''}$ ), 108,7 ( $C_{para}$ ), 108,1 ( $C_{ortho}$ ), 70,9 ( $C_{CH-iPr}$ ), 70,2 ( $C_{CH-iPr}$ ), 40,3 ( $C_{benz}$ ), 22,2 ( $C_{CH_3-iPr}$ ).  
 - Spectre IR ( $cm^{-1}$ ) : 2976, 2933, 2871, 1734, 1680, 1588, 1496, 1440.  
 L'analyse correspond à la structure attendue.

30

35 Exemple 19 : préparation de l'alpha-(o,m'-diisopropoxyphényl)-p-isopropoxy-acétophénone

On prépare l'alpha-(o,m'-isopropoxyphényl)-p-isopropoxyacétophénone selon la même procédure qu'à l'exemple 14, à partir de 6,4 g d'éther de triméthylsilyle de la cyanhydrine du 4-isopropoxybenzaldéhyde et de 6,5 g de chlorure de 2,5-diisopropoxybenzyle.

40

On obtient 7,44 g d'huile visqueuse un peu jaune soit un rendement de 83%.

- Rf : 0,18 (hexane : acétate d'éthyle 9 : 1).

- Spectre RMN  $H^1$  (dans  $CDCl_3$ ) : 7,45 (AB, 4  $H_{arom}$ ,  $J = 8,85$  Hz), 6,75 (m, 3  $H_{arom}$ ), 4,63 (sept, 1  $H_{CH-iPr}$ ,  $J = 6$  Hz), 4,41 (m, 2  $H_{CH-iPr}$ ,  $J = 6$  Hz), 4,15 (s, 2  $H_{benz}$ ), 1,35 (d, 6  $H_{CH_3-iPr}$ ,  $J = 6$  Hz), 1,26 (t, 12  $H_{CH_3-iPr}$ ,  $J = 6$  Hz).
  - Spectre RMN  $C^{13}$  (dans  $CDCl_3$ ) : 197,0 ( $C_{CO}$ ), 161,9 ( $C_{para}$ ), 151,6 ( $C_{méta}$  ou  $C_{ortho}$ ), 149,3 ( $C_{méta}$  ou  $C_{ortho}$ ), 131,0 ( $C_{ortho}$ ), 129,7 ( $C_{quat}$ ), 126,4 ( $C_{méta}$ ), 119,2 ( $C_{quat}$ ), 115,6 ( $C_{para}$ ), 115,0 ( $C_{méta}$ ), 114,6 ( $C_{méta}$ ), 70,8 ( $C_{CH-iPr}$ ), 70,3 ( $C_{CH-iPr}$ ), 70,1 ( $C_{CH-iPr}$ ), 39,8 ( $C_{benz}$ ), 22,1 ( $C_{CH_3-iPr}$ ).
  - Spectre IR ( $cm^{-1}$ ) : 2976, 2933, 2881, 1724, 1672, 1598, 1571, 1495.
- L'analyse correspond à la structure attendue.

10

### Exemples 20 à 25 de préparation des 2-arylbenzofurane de formule (I)

- Exemple 20 : préparation du 2-(m, m-dihydroxyphényl)-6- hydroxybenzofurane
- On ajoute 5,25 ml (6 eq) de  $BCl_3$  en solution molaire dans l'heptane à 373,5 mg d' $\alpha$ -(o,p-diisopropoxyphényl)-m,m-diisopropoxyacétophénone en solution dans 65 ml de dichlorométhane à  $-78^\circ C$ . On laisse remonter la température à l'ambiante. Après 2 heures, on quenche à  $-10^\circ C$  par 20 ml d'une solution saturée de  $NH_4Cl$ . On sépare la phase organique, lave la phase aqueuse par 3x30 ml d'acétate d'éthyle, lave les phases organiques réunies à la saumure, sèche sur  $MgSO_4$ , et concentre. On obtient 290 mg d'un solide brun qui sont purifiés par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther : hexane 8 : 2). On obtient 110 mg d'un solide soit un rendement de 52%.

- Rf : 0,45 (éther).
  - Point de fusion :  $257-259^\circ C$ .
  - Spectre RMN  $H^1$  (dans acétone deutérée) : 8,53 (bs, 1  $H_{phénol}$ ), 8,43 (bs, 2  $H_{phénols}$ ), 7,41 (d, 1  $H_4$ ,  $J = 8,5$  Hz), 7,04 (sfd, 1  $H_2$ ,  $J = 1$  Hz), 6,99 (sfd, 1  $H_7$ ,  $J = 2,1$  Hz), 6,86 (d, 2  $H_{10}$ ,  $J = 2,1$  Hz), 6,82 (dd, 1  $H_5$ ,  $J = 8,5$  Hz,  $J = 2,1$  Hz), 6,37 (t, 1  $H_{12}$ ,  $J = 2,1$  Hz).
  - Spectre RMN  $C^{13}$  (dans acétone deutérée) : 159,3 ( $C_{11}$ ), 156,2 ( $C_8$ ), 156,2 ( $C_1$ ), 155,1 ( $C_6$ ), 132,9 ( $C_9$ ), 122,1 ( $C_3$ ), 121,5 ( $C_4$ ), 112,7 ( $C_5$ ), 103,3 ( $C_{10}$ ), 103,1 ( $C_{12}$ ), 101,8 ( $C_2$ ), 97,9 ( $C_7$ ).
  - Spectre IR ( $cm^{-1}$ ) : 3519 (fin), 3259 (large), 2973, 2962, 1698, 1611, 1578.
- L'analyse correspond à la structure attendue.

35

### Exemple 21 : préparation du 2-(p-hydroxyphényl)-6-hydroxybenzofurane

- On prépare le 2-(p-hydroxyphényl)-6-hydroxybenzofurane selon la même procédure qu'à l'exemple 20, à partir de 306 mg d' $\alpha$ -(p-isopropoxyphényl)-o,p-diisopropoxyacétophénone.
- On obtient 120 mg de composé, soit un rendement de 64%.

- Rf : 0,27 (hexane : éther 2 : 8).
- Point de fusion :  $212-215^\circ C$ .

- Spectre RMN  $H^1$  (dans acétone deutérée) : 8,65 (bs, 1  $H_{\text{phénol}}$ ), 8,44 (bs, 1  $H_{\text{phénol}}$ ), 7,71 (AB<sub>(1ère partie)</sub>, 2  $H_{\text{arom}}$ ,  $J_{AB}$  = 8,8 Hz), 7,38 (d, 1  $H_{\text{arom}}$ ,  $J$  = 8 Hz), 6,95 (m, 4  $H_{\text{arom}}$ ), 6,79 (dd, 1  $H_5$ ,  $J$  = 8,5 Hz,  $J$  = 2,1 Hz).

- 5 - Spectre RMN  $C^{13}$  (dans acétone deutérée) : 158,6 ( $C_{12}$ ), 156,5 ( $C_6$ /  $C_8$ /  $C_2$ ), 156,2 ( $C_6$ /  $C_8$ /  $C_2$ ), 155,9 ( $C_6$ /  $C_8$ /  $C_2$ ), 126,8 ( $C_{10}$ ), 123,4 ( $C_1$ ), 123,0 ( $C_9$ ), 121,6 ( $C_4$ ), 116,6 ( $C_5$ ), 113,0 ( $C_{11}$ ), 100,0 ( $C_3$ ), 98,4 ( $C_7$ ).  
 - Spectre IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3473, 3381, 2952, 2923, 2852, 1894, 1723, 1612, 1596, 1504, 1487, 1448, 1432.

L'analyse correspond à la structure attendue.

10

#### Exemple 22 : préparation du 2-(m,m-dihydroxyphényl)-benzofurane

On prépare le 2-(m,m-dihydroxyphényl)-benzofurane selon la même procédure qu'à l'exemple 20, à partir de 550 mg d'alpha-(o-isopropoxyphényl)-m,m-diisopropoxyacétophénone.

- 15 On obtient 309 mg de solide soit un rendement de 92%.

- Rf : 0,13 (hexane : éther 2 : 8).

- Point de fusion : 167-171°C.

- 20 - Spectre RMN  $H^1$  (dans acétone deutérée) : 8,49 (bs, 2  $H_{\text{phénols}}$ ), 7,60 (m, 2  $H_{\text{arom}}$ ), 7,27 (m, 2  $H_{\text{arom}}$ ), 7,17 (d, 1  $H_3$ ,  $J$ =0,9 Hz), 6,94 (d, 2  $H_{10}$ ,  $J$ =2,1 Hz), 6,42 (t, 1  $H_{12}$ ,  $J$ =2,1 Hz).

- Spectre RMN  $C^{13}$  (dans acétone deutérée) : 159,9 ( $C_{11}$ ), 159,8 ( $C_8$ ), 156,9 ( $C_2$ ), 133,0 ( $C_9$ ), 130,2 ( $C_1$ ), 125,3 ( $C_{4-5-6}$ ), 123,9 ( $C_{4-5-6}$ ), 121,9 ( $C_{4-5-6}$ ), 111,8 ( $C_7$ ), 104,3 ( $C_{10}$ ), 104,2 ( $C_{12}$ ), 102,4 ( $C_3$ ).

- 25 - Spectre IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3390, 3284, 2955, 2924, 2856, 1900, 1725, 1684, 1627, 1598, 1570, 1506, 1478, 1446.

L'analyse correspond à la structure attendue.

#### Exemple 23 : préparation du 2-(p-hydroxyphényl)-benzofurane

- 30 On prépare le 2-(p-hydroxyphényl)-benzofurane selon la même procédure qu'à l'exemple 20, à partir de 420 mg d'alpha-(o-isopropoxyphényl)-p-isopropoxyacétophénone.

On obtient 120 mg de composé soit un rendement de 43%.

- 35 - Rf : 0,17 (hexane : éther 2 : 8).

- Point de fusion : 182-185°C.

- Spectre RMN  $H^1$  (dans acétone deutérée) : 8,75 (bs, 1  $H_{\text{phénol}}$ ), 7,55 (m, 2  $H_{\text{arom}}$ ), 7,38 (AB, 4  $H_{\text{arom}}$ ,  $J_{AB}$  = 8,8 Hz), 7,24 (m, 2  $H_{\text{arom}}$ ), 7,09 (d, 1  $H_3$ ,  $J$  = 0,6 Hz).

- 40 - Spectre RMN  $C^{13}$  (dans acétone deutérée) : 159,1 ( $C_{12}$ ), 159,0 ( $C_8$ ), 157,3 ( $C_2$ ), 130,6 ( $C_1$ ), 127,4 ( $C_{10}$ ), 124,6 ( $C_{4-5-6}$ ), 123,8 ( $C_{4-5-6}$ ), 123,0 ( $C_9$ ), 121,5 ( $C_{4-5-6}$ ), 116,7 ( $C_7$ ), 111,6 ( $C_{11}$ ), 101,1 ( $C_3$ ).

- Spectre IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3400, 3113, 3040, 2971, 2952, 2925, 1941, 1900, 1737, 1610, 1600, 1574, 1503, 1472, 1452, 1431.

L'analyse correspond à la structure attendue.

**Exemple 24 : préparation du 2-(m,m-dihydroxyphényl)-5-hydroxybenzofurane**

- On prépare le 2-(m,m-dihydroxyphényl)-5-hydroxybenzofurane selon la même  
 5 procédure qu'à l'exemple 20, à partir de 883 mg d'alpha-(o,m'-  
 diisopropoxyphényl)-m,m-diisopropoxyacétophénone.  
 On obtient 347 mg de solide, soit un rendement de 70%.

- Rf : 0,17 (hexane : éther 2 : 8).
  - 10 - Point de fusion : 225-232°C.
  - Spectre RMN  $H^1$  (dans acétone deutérée) : 8,46 (bs, 2  $H_{\text{phénol}}$ ), 8,15 (bs, 1  $H_{\text{phé-  
 nol}}$ ), 7,35 (d, 1  $H_7$ ,  $J=8,8$  Hz), 7,03 (d, 1  $H_3$ ,  $J=1$  Hz), 7,01 (d, 1  $H_4$ ,  $J=2,5$  Hz), 6,89  
 (d, 2  $H_{10}$ ,  $J=2,1$  Hz), 6,82 (dd, 1  $H_6$ ,  $J=8,8$  Hz,  $J=2,5$  Hz), 6,40 (t, 1  $H_{12}$ ,  $J=2,1$  Hz).
  - Spectre RMN  $C^{13}$  (dans acétone deutérée) : 159,9 ( $C_{11}$ ), 157,4 ( $C_5/ C_8/ C_2$ ),  
 15 154,4 ( $C_5/ C_8/ C_2$ ), 150,1 ( $C_5/ C_8/ C_2$ ), 133,2 ( $C_9$ ), 131,0 ( $C_1$ ), 114,1 ( $C_4/C_6/C_7$ ),  
 112,0 ( $C_4/C_6/C_7$ ), 106,4 ( $C_4/C_6/C_7$ ), 104,3 ( $C_{10}$ ), 104,0 ( $C_{12}$ ), 102,4 ( $C_3$ ).  
 - Spectre IR ( $cm^{-1}$ ) : 3263, 1630, 1600, 1575, 1485, 1454.
- L'analyse correspond à la structure attendue.

20 **Exemple 25 : préparation du 2-(p-hydroxyphényl)-5-hydroxybenzofurane**

On prépare le 2-(p-hydroxyphényl)-5-hydroxybenzofurane selon la même procé-  
 dure qu'à l'exemple 20, à partir de 6 g d'alpha-(o,m'-diisopropoxyphényl)-p-  
 isopropoxyacétophénone.  
 On obtient 2,27 g de solide, soit un rendement de 62%.

- 25
- Rf : 0,19 (hexane : éther 2 : 8).
  - Point de fusion : 204-210°C.
  - Spectre RMN  $H^1$  (dans acétone deutérée) : 8,72 (bs, 1  $H_{\text{phénol}}$ ), 8,11 (bs, 1  $H_{\text{phé-  
 nol}}$ ), 7,75 ( $AB_{(1\text{ere partie})}$ , 2  $H_{\text{arom}}$ ,  $J_{AB}=8,8$  Hz), 7,33 (d, 1  $H_7$ ,  $J=8,8$  Hz), 6,95 (m, 4  $H$   
 30  $_{\text{arom}}$ ), 6,78 (dd, 1  $H_6$ ,  $J=8,8$  Hz,  $J=2,5$  Hz).
  - Spectre RMN  $C^{13}$  (dans acétone deutérée) : 159,0 ( $C_{12}$ ), 157,8 ( $C_5/ C_8/ C_2$ ),  
 154,5 ( $C_5/ C_8/ C_2$ ), 150,0 ( $C_5/ C_8/ C_2$ ), 131,4 ( $C_1$ ), 127,2 ( $C_{10}$ ), 123,2 ( $C_9$ ), 116,6  
 ( $C_4/C_6/C_7$ ), 113,2 ( $C_{11}$ ), 111,8 ( $C_4/C_6/C_7$ ), 106,2 ( $C_4/C_6/C_7$ ), 100,2 ( $C_3$ ).  
 - Spectre IR ( $cm^{-1}$ ) : 3433, 3335, 1614, 1599, 1591, 1574, 1513, 1456, 1435.
- 35 L'analyse correspond à la structure attendue.

**Exemples 26 à 30 de compositions cosmétiques**

**Exemple 26**

- 40 On prépare un shampoing comprenant (% en poids):

|   |     |
|---|-----|
| - 2-(4-hydroxyphényl) 6-hydroxybenzofurane      | 1%  |
| - hydroxypropylcellulose (Klucel H de Hercules) | 1%  |
| - lauryl sulfate de sodium                      | 12% |

- parfum, conservateur qs
- eau qsp 100%

Exemple 27

- 5 On prépare une crème de soin du visage de type émulsion huile-dans-eau, comprenant (% en poids) :
- 2-(4-hydroxyphényl) 5-hydroxybenzofurane 0,005%
  - stéarate de glycérol 2%
  - polysorbate 60 (Tween 60 de ICI) 1%
  - 10 - acide stéarique 1,4%
  - triéthanolamine 0,7%
  - carbomer 0,4%
  - fraction liquide du beurre de karité 12%
  - perhydrosqualène 12%
  - 15 - antioxydant 0,05%
  - parfum, conservateur qs
  - eau qsp 100%

Exemple 28

- 20 On prépare un gel pour la peau comprenant (% en poids) :
- 2-(3,5-dihydroxyphényl) 5-hydroxybenzofurane 2%
  - acide rétinolique 0,05%
  - hydroxypropylcellulose (Klucel H de Hercules) 1%
  - antioxydant 0,05%
  - 25 - isopropanol 40%
  - parfum, conservateur qs
  - eau qsp 100%

Exemple 29

- 30 On prépare un gel de soin du visage comprenant (% en poids) :
- 2-(3,5-dihydroxyphényl) 6-hydroxybenzofurane 0,01%
  - hydroxypropylcellulose (Klucel H de Hercules) 1%
  - antioxydant 0,05%
  - isopropanol 40%
  - 35 - conservateur qs
  - eau qsp 100%

Exemple 30

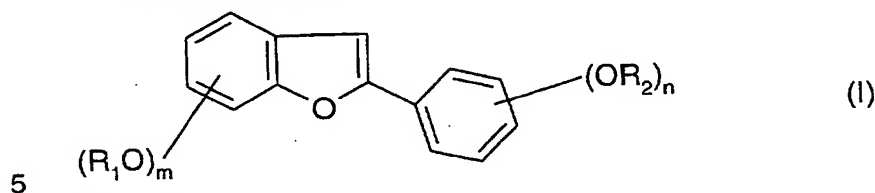
- 40 On prépare une crème de soin H/E comprenant (% en poids) :
- 2-(3,5-dihydroxyphényl) benzofurane 5%
  - stéarate de glycérol 2%
  - polysorbate 60 (Tween 60 de ICI) 1%
  - acide stéarique 1,4%



|   |  |          |
|---|--|----------|
|   | - acide glycyrrhétinique               | 2%       |
|   | - triéthanolamine                      | 0,7%     |
|   | - carbomer                             | 0,4%     |
|   | - fraction liquide du beurre de karité | 12%      |
| 5 | - huile de tournesol                   | 10%      |
|   | - antioxydant                          | 0,5%     |
|   | - parfum, conservateur                 | qs       |
|   | - eau                                  | qsp 100% |

## REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation de composés de type 2-arylbenzofurane, de formule (I):

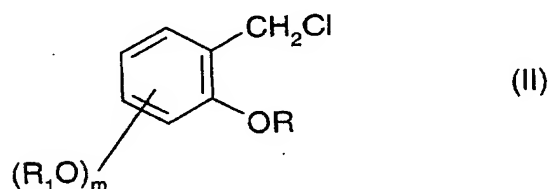


dans laquelle :

- 10
- m et n sont, indépendamment l'un et l'autre, des nombres entiers compris entre 0 et 3 inclus, m et n ne pouvant être simultanément égaux à 0,
  - R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> désignent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un radical hydrocarboné, linéaire ou ramifié, saturé ou non, en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> ou un groupement -CO-R dans lequel R est un radical hydrocarboné, linéaire ou ramifié, saturé ou non, en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>,

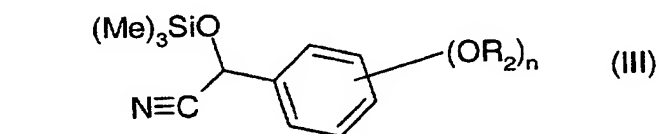
l'un au moins des radicaux R<sub>1</sub> ou R<sub>2</sub> représentant un atome d'hydrogène,

15 dans lequel on fait réagir un chlorure de benzyle substitué de formule (II) :

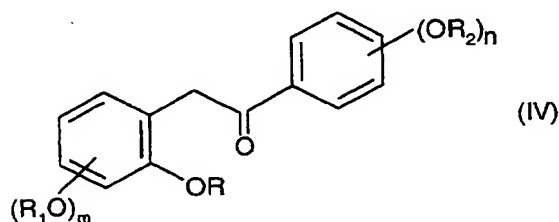


20 dans laquelle R est un atome d'hydrogène, un radical hydrocarboné, linéaire ou ramifié, saturé ou non, en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> ou un groupement -CO-R dans lequel R est un radical hydrocarboné, linéaire ou ramifié, saturé ou non, en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>,

avec un éther triméthylsilyl de cyanhydride de formule (III) :



de manière à obtenir une désoxybenzoïne de formule (IV) :

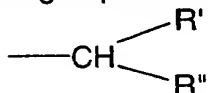


qui est cyclisée de manière à obtenir le 2-arylbenzofurane (I) recherché.

2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel la réaction entre le chlorure de benzyle substitué de formule (II) et l'éther triméthylsilyl de cyanhydride de formule (III) est effectuée en milieu basique.

3. Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel la cyclisation de la désoxybenzoïne (IV) est effectuée en présence de trichlorure de bore.

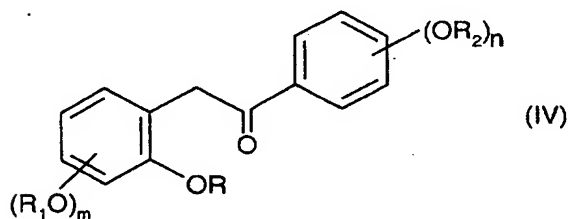
4. Procédé selon l'une des revendications précédentes, dans lequel au moins un des groupements R, R<sub>1</sub> et/ou R<sub>2</sub> des composés de formule (II) et/ou (III), préférentiellement au moins R et éventuellement au moins un groupement R<sub>1</sub> et/ou R<sub>2</sub>, est un groupement isoalkyle de structure :



- dans laquelle R' et R'' représentent, indépendamment l'un de l'autre, un radical hydrocarboné, saturé ou non, linéaire ou ramifié, en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, sous réserve que le nombre total d'atomes de carbone dudit groupement isoalkyle soit inférieur ou égal à 10, de préférence inférieur ou égal à 7, notamment inférieur ou égal à 5.

5. Procédé selon la revendication 4, dans lequel le groupement isoalkyle est un groupement isopropyle.

6. Composé de type désoxybenzoïne de formule (IV) :



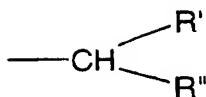
dans laquelle

- m et n sont, indépendamment l'un et l'autre, des nombres entiers compris entre 0 et 3 inclus, m et n ne pouvant être simultanément égaux à 0,

- R, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> désignent, indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène, un radical hydrocarboné, linéaire ou ramifié, saturé ou non, en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> ou un groupement -CO-R dans lequel R est un radical hydrocarboné, linéaire ou ramifié, saturé ou non, en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>,

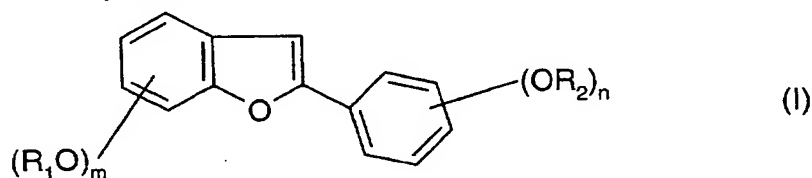
l'un au moins des radicaux R<sub>1</sub> ou R<sub>2</sub> représentant un atome d'hydrogène.

7. Composé selon la revendication 6, dans lequel au moins un des groupements R, R<sub>1</sub> et/ou R<sub>2</sub>, préférentiellement au moins R et éventuellement au moins un groupement R<sub>1</sub> et/ou R<sub>2</sub>, est un groupement isoalkyle de structure :



- dans laquelle R' et R'' représentent, indépendamment l'un de l'autre, un radical hydrocarboné, saturé ou non, linéaire ou ramifié, en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, sous réserve que le nombre total d'atomes de carbone dudit groupement isoalkyle soit inférieur ou égal à 10, de préférence inférieur ou égal à 7, notamment inférieur ou égal à 5.

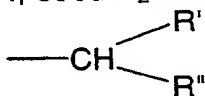
8. Composé de type 2-arylbenzofurane de formule (I) :



dans laquelle :

- m et n sont, indépendamment l'un et l'autre, des nombres entiers compris entre 0 et 3 inclus, m et n ne pouvant être simultanément égaux à 0,
- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> désignent, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène, un radical hydrocarboné, linéaire ou ramifié, saturé ou non, en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> ou un groupement -CO-R dans lequel R est un radical hydrocarboné, linéaire ou ramifié, saturé ou non, en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>,
- l'un au moins des radicaux R<sub>1</sub> ou R<sub>2</sub> représentant un atome d'hydrogène.

9. Composé selon la revendication 8, dans lequel au moins un des groupements R<sub>1</sub> et/ou R<sub>2</sub> est un groupement isoalkyle de structure :



dans laquelle R' et R'' représentent, indépendamment l'un de l'autre, un radical hydrocarboné, saturé ou non, linéaire ou ramifié, en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, sous réserve que le nombre total d'atomes de carbone dudit groupement isoalkyle soit inférieur ou égal à 10, de préférence inférieur ou égal à 7, notamment inférieur ou égal à 5.

10. Composition notamment cosmétique ou pharmaceutique, comprenant dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un composé de formule(I) selon l'une des revendications 8 à 9.

11. Composition selon la revendication 10, dans laquelle le composé de formule (I) est présent en une quantité de 0,001% à 10% en poids, de préférence de 0,005% à 5% en poids, notamment de 0,01 à 2% en poids, par rapport au poids total de la composition.



2833259

# **RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement  
national

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

FA 612400  
FR 0115925

| DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS   |  | Revendication(s)<br>concernée(s)  | Classement attribué<br>à l'invention par l'INPI |
|---|--|---|---|
| Catégorie   | Citation du document avec indication, en cas de besoin,<br>des parties pertinentes   |   |   |
| D,X   | DUPONT R ET AL: "An expeditious synthesis of polyhydroxylated 2-arylbenzo[b]furans" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 57, no. 26, 25 juin 2001 (2001-06-25), pages 5585-5589, XP004247095 ISSN: 0040-4020<br>* page 5585 * | 8   |   |
| A   | * page 5586; figures 2,3 *   | 1-7,9-11  |   |
| X   | F. B. LAFORGE: "Rotenone. XXVI. Synthesis of the Parent Substances of Some Characteristic Rotenone Derivatives" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 55, 1933, pages 3040-3048, XP002208922 DC US<br>* page 3040 - page 3041 *               | 6,8   |   |
| A   | * page 3044 - page 3047 *  | 1-5   | DOMAINES TECHNIQUES<br>RECHERCHÉS (Int.CL.7)    |
| X   | W.B. WHALLEY: "675. The Isomerisation of isoFlavones" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY., 1953, pages 3366-3371, XP002208923 LETCHWORTH GB<br>* page 3367 *<br>* page 3369 *   | 6,8   | C07D<br>C07C<br>A61K                            |
| -/--  |  |   |   |
| Date d'achèvement de la recherche   |  | Examineur   |   |
| 6 août 2002   |  | Paísdor, B  |   |
| CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS   |  |   |   |
| X : particulièrement pertinent à lui seul<br>Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie<br>A : arrière-plan technologique<br>O : divulgation non-écrite<br>P : document intercalaire |  | T : théorie ou principe à la base de l'invention<br>E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.<br>D : cité dans la demande<br>L : cité pour d'autres raisons<br>& : membre de la même famille, document correspondant |   |

2

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)



2833259

# RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

N° d'enregistrement  
national

établi sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

FA 612400  
FR 0115925

| DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS   |   | Revendication(s)<br>concernée(s)   | Classement attribué<br>à l'invention par l'INPI |
|---|---|--|---|
| Catégorie   | Citation du document avec indication, en cas de besoin,<br>des parties pertinentes  |  |   |
| D,X   | WATANABE, MITSUAKI ET AL.: "A short and convergent synthesis of the phytoalexins vignafuran, 6-demethylvignafuran, and moracin M via directed lithiation reaction"<br>CHEM. PHARM. BULL. (1991), 39(3), 579-83, XP002208924<br>* page 579 - page 580; exemples 1-3,10,14,16 *                   | 8  |   |
| A   | ---   | 1-7,9-11   |   |
| X   | BINH VU ET AL.: "Eine einfache Methode zur Herstellung von 2-Arylbenzofuranen und die Synthese von Moracin A und B"<br>LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, 1984, pages 734-741, XP002208925<br>WEINHEIM DE<br>* page 735; exemples 1-4 *<br>* page 737 - page 738 *<br>* abrégé *                       | 6,8  |   |
| A   | ---   | 1  | DOMAINES TECHNIQUES<br>RECHERCHÉS (Int.CL.7)    |
| X   | S. AKIYAMA ET AL.: "Preparation and Evaluation of Fatty Acid Esters of Fluorescent p-Substituted Phenols as Substrates for Measurement of Lipase Activity"<br>CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 35, no. 7, 1987, pages 3029-3032, XP002208926<br>TOKYO JP<br>* page 3029; exemple 1A * | 8  |   |
| A   | FR 2 285 854 A (OREAL)<br>23 avril 1976 (1976-04-23)<br>* abrégé; revendications *<br>* page 6 - page 8 *   | 1-11   |   |
| Date d'achèvement de la recherche   |   | Examineur  |   |
| 6 août 2002   |   | Paisdor, B   |   |
| CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS   |   |  |   |
| X : particulièrement pertinent à lui seul<br>Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie<br>A : arrière-plan technologique<br>O : divulgation non-écrite<br>P : document intercalaire |   | T : théorie ou principe à la base de l'invention<br>E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.<br>D : cité dans la demande<br>L : cité pour d'autres raisons<br>.....<br>& : membre de la même famille, document correspondant |   |

2

EPO FORM 1503 12.99 (P04G14)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE  
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0115925 FA 612400**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 06-08-2002

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche |   | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s) | Date de<br>publication |
|---|---|------------------------|---|------------------------|
| FR 2285854                                      | A | 23-04-1976             | LU 71012 A1                             | 19-08-1976             |
|   |   |                        | DE 2543099 A1                           | 15-04-1976             |
|   |   |                        | FR 2285854 A1                           | 23-04-1976             |
|   |   |                        | GB 1488062 A                            | 05-10-1977             |
|   |   |                        | GB 1488061 A                            | 05-10-1977             |
|   |   |                        | US 4098882 A                            | 04-07-1978             |
| <hr/>   |   |                        |   |                        |

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82

THIS PAGE BLANK (USPTO)